Aus der II. inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Neukölln in Berlin

Die Frage der Leberparenchymschädigung beim Morbus Biermer und ihr klinischer Nachweis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Gerda Bluhm

aus Berlin

Tag der Promotion: 9. Juli 1932

1932

AKADEMISCHE VERLAGSGESELLSCHAFT M. B. H.

LEIPZIG

365

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. v. Bergmann
Referent: Prof. Ehrmann
Korreferent: Geh.-Rat Goldscheider

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Druck von August Pries in Leipzig

Aus der II. inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Neukölln in Berlin.
(Dirig. Arzt: Oberarzt Dr. Zadek.)

Die Frage der Leberparenchymschädigung beim Morbus Biermer und ihr klinischer Nachweis.

Von

Gerda Bluhm.

I.

Während sich um die Begriffsbestimmung der perniziösen Anämie seit ihrer ersten Beschreibung durch Biermer zahlreiche Forscher bemühten, so daß heute das klinische und hämatologische Bild scharf umrissen ist, blieb die Pathogenese der Erkrankung in ihren letzten Ursachen noch unerforscht und bildet bis jetzt, trotz des seit einigen Jahren erzielten *therapeutischen* Erfolgs, ein Objekt der widerstreitendsten Meinungen. Die pathologisch-anatomischen Befunde bieten außer den morphologischen Veränderungen des Knochenmarks, dessen Bedeutung als Ausgangsort der Erkrankung noch im Mittelpunkt der Diskussion steht, keine Hinweise für eine primäre Organerkrankung, so daß die pathogenetischen Fragen in der Hauptsache von klinischen Symptomen und experimentellen Untersuchungen abgeleitet werden mußten. Auch die histologische Bearbeitung des endokrinen Organsystems, das von manchen Autoren in Beziehung zur Genese der perniziösen Anämie gebracht worden war, ist ohne sicheres Ergebnis geblieben. Mendershausen (aus der Abteilung Zadek) fand außer relativ häufiger Atrophie und lymphozytärer Infiltration der Thyreoidea keine von der Norm abweichenden Befunde.

Auf Grund experimenteller und klinischer Untersuchungen konnte vor allem Schaumann zeigen, daß es sich bei der perniziösen Anämie um die Wirkung von Toxinen im Organismus handeln müsse, die unter geeigneten Bedingungen den Krankheitsprozeß auslösen.

Die Beobachtung, daß der Botriocephalus latus klinische und hämatologische Erscheinungen machen kann, die nach Ansicht von Schaumann, Tallquist und Naegeli nicht von der kryptogenetischen, perniziösen Anämie abzugrenzen sind, gab zu Versuchen Anlaß, aus diesem Parasiten einen Giftstoff zu analysieren, der vielleicht eine der wirksamen Noxen darstelle. Faust und Tallquist gelang es auch, auf diesem Wege einen stark hämolysierenden Lipoidstoff zu gewinnen, durch den sich experimentell leichtere, hypochrome Anämieformen erzeugen ließen.

Die Feststellung, daß auch die Gravidität und — wenn auch selten — die Lues das Krankheitsbild der Perniziosa hervorrufen können, hat zu der Einsicht geführt, daß der Morbus Biermer zwar eine klinische und hämatologische Einheit, aber eine ätiologische Vielheit darstelle (Naegeli), daß also verschiedene Noxen die Ursache der Erkrankung sein können.

Neben den Formen bekannten Ursprungs blieb die große Gruppe der „kryptogenetischen" perniziösen Anämien, die zahlreiche Versuche, ihre Ätiologie zu klären, veranlaßte. Aus der Reihe der Theorien, die von den verschiedenen Forschern aufgestellt wurden, seien hier kurz die bedeutsamsten aufgeführt. Der grundsätzliche Unterschied der Auffassungen ist in der Frage beschlossen, ob die allgemein angenommene Toxinwirkung zu einer primären Erkrankung des Knochenmarks führt (Naegeli), oder ob die Hämotoxikose das Primäre sei, die Knochenmarksreaktion erst sekundär auftrete (Eppinger, Morawitz, Zadek u. a.).

Seyderhelm faßt die perniziöse Anämie als eine „chronische Intoxikation intestinalen bakteriellen Ursprungs" auf. Er isolierte aus den Fäzes von Perniziosakranken ein Blutgift, mit dem er experimentell beim Kaninchen eine der Perniziosa ähnliche, schwere Anämie erzeugen konnte. Giftquelle ist nach seiner Auffassung der Dünndarm, der — im Gegensatz zum Gesunden — bei der perniziösen Anämie von Bact. coli übersät ist. Die experimentellen Befunde Seyderhelms konnten nicht von allen Nachuntersuchern bestätigt werden (Autor aus der Abt. Zadek). Seine klinisch-therapeutischen Schlüsse — Anlegung eines Anus praeter — fanden von einigen Seiten Zustimmung. Seine theoretischen Anschauungen werden durch eine neuere Arbeit von Lucksch gestützt, der bei perniziösen Anämien durch Behandlung mit Kolivakzinen eine Beseitigung der pathologischen Dünndarmflora erzielte und feststellen konnte, daß die gezüchteten Kolistämme bei der Perniziosa sich im Gegensatz zum gewöhnlichen Typ als bakteriophagenfest erwiesen. Weitere Differenzierungsversuche der Darmbakterien (Loewenberg) haben keine verwertbaren klinischen Resultate gehabt (Licht aus der Abt. Zadek).

Die Grundlage der von Naegeli vertretenen Theorie sind die seit Cohnheim bekannten Knochenmarksbefunde bei der perniziösen Anämie. Er faßt die Toxine als Knochenmarksgifte auf, die eine Veränderung der Erythropoese im Sinne Ehrlichs bewirken, nämlich den Rückschlag in die embryonale Form der Blutbildung. Die Veränderung des blutbildenden Apparats ist für Naegeli die *direkte* Reaktion auf die Schädlichkeit; er wendet sich damit gegen die Auffassung Eppingers, Zadeks u. a., nach der die *Hämolyse* die unmittelbare Folge der einwirkenden Noxe ist. Naegeli will also die perniziöse Anämie als primäre Erkrankung des Knochenmarks streng unterschieden wissen von den hämolytischen Anämien. Den *beiden* Anämieformen gemeinsamen hämolytischen Vorgängen stellt er, zur Begründung seiner Auffassung, die nur bei der Perniziosa zu findenden Organveränderungen: Achylia gastrica, funikuläre Myelitis, Knochenmarksdegeneration usw. gegenüber.

Diesen *konstanten* Befunden entsprechen in ihrer pathogenetischen Bedeutung nicht die *wechselnden* Erscheinungen des Blutuntergangs. Auch durch die Erfahrungen mit der Lebertherapie, daß die Heilwirkung zuerst im Nachlassen der hämolytischen Zeichen sichtbar wird, ist Naegelis Standpunkt nicht geändert worden. Das konstitutionelle Moment, das von Martius und seiner Schule vertreten wird, läßt Naegeli angesichts des vereinzelten familiären Auftretens der Erkrankung mit starken Einschränkungen gelten.

In scharfem Gegensatz zu diesen Anschauungen stehen Eppinger, Zadek, Morawitz u. a. Für die Gruppe von Forschern ist das Entscheidende des Perniziosaproblems der Blutzerfall, die Hämolyse, die der sichtbare Ausdruck der unbekannten Giftwirkung ist. Diese hämolytischen Erscheinungen fehlen bei der sekundären und bei der aplastischen Anämie und werden in ihrer Intensität nur noch vom hämolytischen Ikterus überboten; sie wechseln in ihrer Stärke in den verschiedenen Stadien der Erkrankung, worauf Zadek und Sonnenfeld in mehreren Arbeiten hingewiesen haben. Eppinger hat für die Kenntnis vom Ablauf des Blutzerfalls die exakte Grundlage geschaffen, indem er das mit den Fäzes ausgeschiedene Urobilin in Zusammenhang brachte mit

dem Untergang des Hämoglobins im kreisenden Blut. Es gelang ihm auf diese Weise, zum ersten Male eine „Bilanz des Blutstoffwechsels" aufzustellen, die sehr deutliche Erhöhung bei der Perniziosa im Vollstadium, Rückgang in den Remissionsperioden, sehr geringe Werte bei der aplastischen Anämie ergab und später von SONNENFELD (Abt. ZADEK) bei der Stuhluntersuchung zahlenmäßig erfaßbare Resultate zeitigte. Die verschiedenen Stadien mit ihrem wechselnden Grad der Hämolyse konnten durch diese Untersuchungen deutlich sichtbar gemacht werden.

Vergleichende pathologisch-anatomische Untersuchungen der blutbildenden Organe beim hämolytischen Ikterus und bei der perniziösen Anämie führten EPPINGER zu der Einsicht, daß bei beiden Erkrankungen die *Milz* eine wesentliche Rolle beim Blutuntergang spiele. Sein darauf begründeter therapeutischer Vorschlag, die Milz zu exstirpieren, hat keinen praktischen Heilerfolg. Entfernt man die Milz, so kann das retikulo-endotheliale System, insbesondere die KUPFFERschen Sternzellen, ihre Funktion bei der Blutzerstörung übernehmen. Dadurch sind die Rezidive bei Perniziosa erklärt.

Aus den Übereinstimmungen von perniziöser Anämie und hämolytischem Ikterus entwickelt EPPINGER seine Theorie von der Pathogenese des Morbus Biermer. Als *unmittelbare* Wirkung einer toxischen Schädlichkeit kommt es in der Milz zu einer gesteigerten Hämolyse, die also die *primäre* Reaktion darstellt. Ein konstitutionell minderwertiges Knochenmark ist auf die Dauer den Anforderungen einer kompensatorisch gesteigerten Blutbildung nicht gewachsen, so kommt es zu allmählicher Erschöpfung seiner Leistungsfähigkeit, die dem Endstadium der Erkrankung und dem hier nicht selten beobachteten Rückgang der Normoblastenausschwemmung und dem vereinzelt festgestellten Übergang in aplastische Anämie entspricht. Demnach ist die Veränderung am Knochenmark als eine sekundäre Reaktion auf die Hämolyse zu betrachten.

Eine Konstitutionsanomalie des Knochenmarks nimmt EPPINGER als sicher an und sieht darin ein Unterscheidungsmerkmal der perniziösen Anämie vom hämolytischen Ikterus. Neben dieser Minderwertigkeit des Knochenmarks und der Hämolyse hält EPPINGER eine Funktionsstörung des epithelialen Apparats für den dritten Faktor beim Zustandekommen des Morbus Biermer. Er verlegt diese Dysfunktion in die KUPFFERschen Sternzellen und erblickt einen Beweis für seine Annahme in der Hämosiderose der Leberzellen.

Unter den charakteristischen *pathologisch-anatomischen* Befunden bei der perniziösen Anämie bietet das Knochenmark die weitestgehenden und auffallendsten Veränderungen dar. Seit COHNHEIM als erster die Umwandlung des Fettmarks in den langen Röhrenknochen in rotes, blutbildendes Mark gesehen hatte, glaubte man, aus dieser Erscheinung die Pathogenese der Erkrankung ableiten zu können. Der ausdrücklichste Verfechter dieser Anschauung ist, wie bereits erwähnt, NAEGELI. Die rote Umwandlung des Marks kann sich bis in die Phalangen der Extremitäten erstrecken und unterscheidet sich schon durch ihr Ausmaß und ihre Intensität von den Knochenmarkveränderungen der meisten Anämien. Die Farbe des Marks ist tief himbeerrot; die Bezeichnung „himbeergeleeartig" ist nach ASKANAZY unzutreffend, da sich bei der perniziösen Anämie nie das transparente, durch gallertige Atrophie bedingte Aussehen findet, das für die Veränderungen bei den gewöhnlichen Anämien typisch ist. Manchmal verleiht die Hämosiderosis dem Mark einen mehr rötlich-bräunlichen Farbton; in diesen Fällen entsteht Schwarzfärbung nach Zusatz von Schwefelammonium. Die für leukämische Veränderungen charakteristische graugrünliche Tönung fehlt bei Perniziosa immer.

Von allergrößter Bedeutung ist die zelluläre Analyse des perniziösanämischen Knochenmarks. Schon seit Cohnheim ist das Auftreten von kernhaltigen roten Blutkörperchen bekannt, wie sie sich sonst nur im Stadium der embryonalen Blutbildung finden. Diese *Megaloblasten* treten bei keiner anderen Erkrankung des hämatopoetischen Systems in derartiger Prävalenz auf; ihr Vorhandensein in verschiedenen Entwicklungsstadien ist pathognomonisch für die perniziöse Anämie. Die Zahl der Normoblasten im Mark ist erheblich größer als bei der Regeneration nach Blutungen und ähnlichen Ursachen.

Eine große Streitfrage, die bis heute nicht eindeutig entschieden ist, war es, ob dieser Vorgang im Knochenmark als ein *degenerativer* oder ein *regenerativer* aufzufassen ist. Naegeli und seine Schule glauben im Sinne ihrer primären toxischen Markschädigung als pathogenetisch wichtigstem Moment bei der Perniziosa an eine megaloblastische *Degeneration*, während Eppinger, Zadek und Morawitz die Umwandlung des Marks als eine nur der perniziösen Anämie eigene *Regenerationsart* auf das unbekannte, primär die Hämolyse auslösende Toxin bewerten.

Von großer Bedeutung für die Klärung dieses Problems waren die Befunde, die Zadek erstmalig am Lebenden durch Knochenmarkspunktion erhob. Er konnte feststellen, daß das im Vollstadium megaloblastische Perniziosamark sich in der Remission zu physiologischem Fettmark zurückbildet. Diese Tatsache, die später wiederholt von anderen Autoren, zuletzt neuerdings von Zadek (Todesfälle im Remissionsstadium der perniziösen Anämie, Klin. Wschr. 1929, Nr. 33) und Diebold durch Sektionsergebnisse bei Perniziosakranken in Remission, die an einem interkurrenten Leiden gestorben waren, bestätigt worden ist, hat einen aufschlußreichen Einblick in die Dynamik der Remissionsbildung geschaffen. Zusammen mit den pathogenetischen Fortschritten, die die Lebertherapie gebracht hat, hat sie die Theorie Naegelis wesentlich erschüttert; denn eine Rückbildung des megaloblastischen Knochenmarks in der „Leberremission" wird jetzt überall zugegeben.

Die pathologisch-anatomischen Befunde der übrigen Organe bei der perniziösen Anämie sind — abgesehen von Leber und Milz, auf deren Veränderung noch näher eingegangen wird — stereotyp und geringfügig. Auffallend ist, neben der allgemeinen Anämie, ein relativer Wasserreichtum der Organe. Fettige Degeneration findet sich an Herz, Leber, Gefäßwänden und Skelettmuskulatur (Askanazy). Besonders deutlich ist die Verfettung an den Papillarmuskeln des Herzens, die als „Tigerung" schon makroskopisch auffällt. Hämosiderosis als Folge der Speicherung des beim Blutuntergang frei gewordenen Eisens ist in Leber, Milz, Nieren und seltener im Pankreas nachweisbar. Häufig sind Blutungen subdural im Gehirn, in der Netzhaut, den Schleimhäuten und den serösen Häuten. Fast nie fehlt eine Atrophie der Magenschleimhaut (Achylie); hin und wieder ist die Pylorusmuskulatur hypertrophisch. Die als Frühsymptom auftretende, zuerst von Hunter beschriebene Glossitis ist anatomisch stets nachweisbar (Sakheim aus der Abt. Zadek). In einer großen Zahl von Fällen, die in vivo spinale Erscheinungen bieten, ergibt die Sektion eine die Hinter- und Seitenstränge befallende funikuläre Myelitis. Erwähnt sei der von Zadek u. a. mitgeteilte Obduktionsbefund von meist

tuberkulösen Dünndarmstenosen, der im Zusammenhang mit den erwähnten Theorien SEYDERHELMS in pathogenetische Beziehung zur Grundkrankheit gebracht worden ist.

Charakteristische Veränderungen zeigt die *Leber* bei der perniziösen Anämie. Makroskopisch bietet sie einen lehmfarbenen, gelb- bis rötlichbraunen Ton. Die Zeichnung ist ausgeprägt, die Azinuszentren sind durch gelbliche Pünktchen betont. Die Konsistenz ist bei normaler Feuchtigkeit des Organs nicht verändert. Histologisch erweist sich die zentrale Gelbfärbung als feintröpfige Fettinfiltration in die Zellen. Auf dieser, bei allen schweren Anämien zu findenden zentralen Läppchenverfettung beruht die Annahme einer sekundären Plasmaschädigung als Folge der Perniziosatoxine. An der Peripherie der Läppchen ist meistens reichlich Hämosiderin gespeichert, das die Berlinerblaureaktion ergibt und diffus in den Zellen der Lebergewebsbalken verbreitet ist. Man kann das Pigment aber auch in den KUPFFERschen Sternzellen und den Pfortaderkapillarendothelien nachweisen. Aus diesem örtlichen Befund und der Tatsache, daß die Hämosiderose der Leber stärker als die der Milz ist, leitete HUNTER die Anschauung ab, daß das Pfortadersystem der Ort der Blutzerstörung ist; diese Theorie wurde zur Stütze der intestinal-toxischen Pathogenese der perniziösen Anämie verwandt. EPPINGER lehnt diese Ansicht ab, schließt sich jedoch der Meinung der zahlreichen Autoren an, die in der Hämosiderosis der Leber einen Ausdruck für die hämolytischen Vorgänge bei der perniziösen Anämie sehen. In den Leberkapillaren lassen sich freie Wanderzellen mit Pigmentkörnchen beladen nachweisen, die die Eisenreaktion ergeben und sich als siderofere Zellen erweisen.

RÖSSLE und LUBARSCH konnten auch globulifere Zellen, welche die Zerfallstrümmer untergegangener Blutkörperchen phagozytieren und weiterschleppen, in Pfortaderkapillaren nachweisen. Diese Zellen stammen wahrscheinlich von den Kapillarendothelien ab. EPPINGER sieht in ihrem Vorkommen bei perniziöser Anämie ein wichtiges Unterscheidungsmerkmal gegenüber dem hämolytischen Ikterus.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen der Perniziosa*milz* hat EPPINGER bei Splenektomien, also auf der Höhe der Erkrankung, genau untersucht. Makroskopisch fällt vor allem der Blutreichtum des Organs auf. Mikroskopisch finden sich die Erythrozyten innerhalb der Pulpa, die Sinus erscheinen fast leer. Die Gefäße zeigen starke Veränderungen. Die Adventitia der Gefäßwandungen ist durch derbe Bindegewebszüge verstärkt besonders an den Gefäßen, die von den Trabekelarterien gegen die Follikel abzweigen. Die Gefäßlumina sind oft verzogen oder gar zu einem Schlitz verengt. Zwischen Elastika und Intima sind Einlagerungen hyalinähnlicher Substanzen. Die patho-

logischen Prozesse an den Gefäßen lassen sich hauptsächlich im Gebiete des Milzparenchyms nachweisen, während die intratrabekulären Gefäße seltener verändert sind.

Unter den Pulpazellen, die als Folge der Hyperämie sehr verdeckt und zusammengedrängt erscheinen können, sind oft siderofere Elemente mit großen Kernen und aufgelockertem Protoplasma. Phagozytäre Zellen finden sich immer vereinzelt. Der auffallende Eisenreichtum der Milz ist durch den Nachweis von Siderozyten und Makrophagen mit Blutkörperchenresten und eisenhaltigen Stabzellen erklärt.

Von besonderem Interesse war die Frage, ob in Analogie zu den Vorgängen im Knochenmark die Veränderungen in Leber und Milz mit eingetretener Remission reversibel sind; ihr konnte vor der Lebertherapie nur selten nachgegangen werden. Jetzt wird es häufiger möglich sein, perniziöse Anämien in absoluter Remission, die einer interkurrenten Krankheit erliegen, autoptisch zu untersuchen. Zadek und Diebold haben diese Gelegenheit gehabt und konnten, wie erwähnt, beweisen, daß der klinischen Besserung durch die Leberbehandlung eine Rückbildung der spezifischen anatomischen Prozesse entspricht, daß also, neben den Veränderungen des Knochenmarks, die Verfettung und Hämosiderosis der einzelnen Parenchymorgane verschwinden. Unbeeinflußt bleiben nach den bisherigen Erfahrungen klinisch und morphologisch die Erscheinungen an der Magenschleimhaut und im Rückenmark.

II.

Die zentrale Rolle, die die *Leber* bei der Gallenfarbstoffbildung spielt und der chemisch nachgewiesene Zusammenhang zwischen diesem Vorgang und dem Blutuntergang legten die Frage nahe, welche Bedeutung der Leber im Krankheitsgeschehen der perniziösen Anämie zukommt. Die Diskussion über den *Ort* der Gallenfarbstoffbildung, die durch das Studium der hämolytischen Anämien in Gang gekommen war, zeigte neben den Verfechtern der ausschließlich *hepatogenen* Entstehung der Gallenfarbstoffe eine Reihe von Forschern, die gerade bei diesen Erkrankungen *eine anhepatogene* Bildung für wahrscheinlich hielten. Heute ist das Problem soweit geklärt, daß eine Beteiligung der Leber bei jeder Form der Gallenfarbstoffbildung als sicher angenommen wird.

Die komplexe Funktion der Leber erklärt die Schwierigkeit, ihre Störungen klinisch zu prüfen und eindeutig durch bestimmte Untersuchungen festzustellen, wie wir es z. B. bei den Nieren können. Wir sind also fast immer auf experimentell oder pathologisch gestützte Erfahrungen bei der Beurteilung einer etwaigen Leberschädigung angewiesen. Aus diesem Grunde bemüht sich die Innere Klinik seit Jahren, eine zuverlässige *Funktionsprüfung der Leber* zu schaffen. Der diagnostische Wert der einzelnen Methoden hat bisher in keinem Fall einstimmige Anerkennung gefunden. Wenn man sich zur Feststellung einer Leberparenchymschädigung einer dieser Proben bedienen will, so kann man, nach einer vergleichenden Übersicht, nur die wählen,

die auf Grund klinischer Erfahrungen den größten Anspruch auf Zuverlässigkeit erheben kann.

Im folgenden soll ein Überblick über die verschiedenen Leberfunktionsprüfungen und gleichzeitig über ihre Anwendung und Ergebnisse bei der perniziösen Anämie gegeben werden.

Zur Prüfung des Gallenstoffwechsels wurde die Untersuchung des *Duodenalsaftes* ausgeführt. Die Feststellung des Bilirubingehalts ergab nach LEPEHNE eine deutliche Vermehrung bei allen hämolytischen Anämien (Perniziosa, hämolytischer Ikterus), die parallel lief dem erhöhten Blutuntergang und, wie SONNENFELD zeigen konnte, bei der perniziösen Anämie im Stadium der Remission zur Norm absank. Ähnliche Resultate hatte die Untersuchung der *Lebergalle* auf ihren Farbstoffgehalt (LEPEHNE, SONNENFELD). Mit Recht betont LEPEHNE, daß aus diesen Befunden nicht auf eine Schädigung des Leberparenchyms geschlossen werden dürfe, da der erhöhte Gallenfarbstoffgehalt im Duodenalsaft Folge der Pleiochromie (MINKOWSKI) und der dadurch bedingten, verstärkten Resorption aus dem Darm sei. Bei der Bestimmung der Gallensäuren im Duodenalsaft fand LEPEHNE bei den hämolytischen Anämien normale Werte. Die Untersuchung auf Eiweiß ergab nach JÜNGER bei perniziöser Anämie erhöhte Zahlen.

Die Untersuchung des *Stuhls* auf Urobilin oder Urobilinogen ergeben nach den Untersuchungen von EPPINGER, CHARNAS, BRUGSCH und RETZLAFF bei der perniziösen Anämie im Vollstadium stark erhöhte Werte, die in der Remission stark abnehmen und nach SONNENFELD der sicherste Indikator für den Grad des Blutzerfalls sind. LANDSBERG und LICHTENSTEIN haben in einer neueren Arbeit die Bedeutung und Methodik der Stuhluntersuchung auf Urobilin ebenfalls erwiesen. Zur Feststellung einer Leberparenchymschädigung gewinnt nach EPPINGER diese Methode erst durch Vergleich mit dem Urobilingehalt des Harns und Berechnung der Urobilinmengen zueinander. ADLER und SACHS fanden für diesen Quotienten einen Normalwert von 1 : 10 bis 1 : 35. Bei hämolytischen Erkrankungen wird die Bruchzahl kleiner durch Zunahme der im Stuhl ausgeschiedenen Urobilinmenge, ohne daß daraus ein Schluß auf eine erheblichere Störung der Leberfunktion möglich ist.

Das vermehrte Auftreten von Urobilinogen im Urin, das bei den verschiedensten fieberhaften Erkrankungen und auch bei den hämolytischen Anämien beobachtet wird, ist nach den Ansichten der meisten Autoren kein sicheres Zeichen vermehrten Blutuntergangs, wohl aber ein Hinweis auf eine leichte toxische Schädigung des Leberparenchyms (HETÉNY u. a.), wie sie ihre Analogie in der minimalen Albuminurie bei geringen renalen Parenchymstörungen findet. Bilirubin wird bei stärksten Graden von Hämolyse nie im Harn gefunden. Auch der Nachweis von Gallensäuren ist selbst bei ausgesprochenem hämolytischen Ikterus nicht möglich.

Die Untersuchung des *Blutserums* auf seinen Farbstoffgehalt, die seit Einführung der H. v. D. BERGHschen Methodik in die Klinik in zunehmendem Umfange ausgeführt wird und für die Unterscheidung von „direktem" Stauungs- und „indirektem" funktionellen Bilirubin große Bedeutung erlangt hat, läßt sich nicht zur Beurteilung der Leberfunktion verwenden.

Von den gesamten Prüfungen des Gallenstoffwechsels bei der perniziösen Anämie ist zusammenfassend zu sagen, daß ihre Ergebnisse von den hämolytischen Vorgängen bestimmt werden, so daß eine etwa vorhandene Leberparenchymschädigung, die an sich durch eine der erwähnten Methoden faßbar sein könnte, durch die aus dem gesteigerten Blutuntergang resultierenden Erscheinungen verdeckt wird. Ein Einblick in die Leberfunktion ist auf diese Weise nicht möglich.

Die Rolle der Leber im *Eiweißstoffwechsel* bei der Bildung von Harnstoff, Aminosäuren usw. wurde ebenfalls zur Prüfung ihrer Funktion verwandt. Die von der französischen Schule vertretene Anschauung, daß eine Schädigung des Leberparenchyms Herabsetzung der Harnstoffbildung bedinge, hat sich als falsch erwiesen. E. PICK konnte bei experimentell erzeugter schwerster Leberparen-

chymschädigung, Frey nach Phosphorvergiftungen und Richter bei akuter gelber Leberatrophie keine Veränderung im Harnstoffgehalt des Blutes feststellen. Zu gleich negativen Ergebnissen kamen Münzer u. a. bei Untersuchungen der Ammoniakausscheidung. Nach Richter, Nonnenbruch, Gottschalk u. a. ist die Leber nicht der einzige Ort bei der Bildung dieser Eiweißabbauprodukte.

Der erstmalig von Frerichs erhobene Befund von Leucin und Tyrosin bei akuter gelber Leberatrophie im Harn hat zahlreiche Forscher zur Prüfung der Aminosäureausscheidung im Urin als Zeichen einer Lebererkrankung veranlaßt: Eppinger, Frey u. a. fanden hohe Werte bei der Leberzirrhose und der Atrophie; bei leichteren Störungen waren die Werte unsicher. Untersuchungen beim hämolytischen Ikterus ergaben stets normale Werte. Nach Isaac kann deshalb die Brauchbarkeit dieser Feststellungen als Funktionsprüfung der Leber nur mit sehr großen Einschränkungen angesetzt werden. Auch eine Modifikation der Methodik durch Einführung von Belastungsproben mit Aminosäuren hat nicht wesentlich günstigere Resultate gezeitigt. Die Prüfung des Kreatininstoffwechsels, die in neueren Zeiten mehrfach als Leberfunktionstest benutzt worden ist, hat ebenfalls keine eindeutigen Ergebnisse gehabt.

Der Versuch, aus der quantitativen Bestimmung des Blutfibribogens einen Schluß auf die Leberfunktion zu ziehen, wird von Reinesch und Wellmann auf Grund experimenteller Studien abgelehnt. Auch Loewenstein (Abt. Zadek), der speziell bei perniziösen Anämien den Fibrinogengehalt im Blut bestimmt hat, konnte keine sicheren Ergebnisse aufstellen.

Größere praktische Bedeutung kommt der unter dem Namen „Widalsche Krise" bekannten Leberfunktionsprüfung zu, die von Widal, Abram und Jancovesco angegeben wurde. Sie beruht auf der Feststellung, daß im Gegensatz zum lebergesunden Menschen bei Leberkranken nach Zufuhr von 200 cm^3 Milch ein „Leukozytensturz" erfolgt, d. h. nicht die übliche Verdauungsleukozytose, sondern Leukopenie mit relativer Lymphozytose und parallel keine Steigerung, sondern eine Abnahme des Blutdrucks eintritt. Die Nachprüfung dieser sehr leichten Untersuchung an einem großen Krankenmaterial, auch bei perniziösen Anämien, hat in Deutschland erhebliche Zweifel in die diagnostische Bedeutung der Probe gesetzt (Lepehne). Von allen erwähnten Leberfunktionsprüfungen, die als Grundlage den Eiweißstoffwechsel haben, hat keine eine wirkliche Bedeutung für die Klinik erlangt. Die zahlreichen extrahepatischen Faktoren und die noch wenig geklärte Rolle der Leber selbst beim Auf- und Abbau des Eiweiß schließen jede Schlußfolgerung aus einer Störung des Eiweißstoffwechsels auf eine Schädigung des Leberparenchyms aus.

Ähnliche Bedenken sind den Bemühungen, aus dem Ablauf des Fettstoffwechsels die Leberfunktion zu erkennen, entgegenzusetzen. Die bei Ikterischen gelegentlich zu beobachtende Lipämie entsteht durch mangelhafte Resorption des Fetts bei Verschluß des Choledochus; ihr Zusammenhang mit Störungen der Lebertätigkeit ist noch nicht geklärt.

Von Rona, Petow und Schreiber wurde bei sicheren Leberkrankheiten im Blutserum gegen Chinin resistente Lipase gefunden, die bei Lebergesunden fehlen sollte. Diese Methode wurde von einer Reihe von Nachuntersuchern abgelehnt, weil sie auch bei anderen Erkrankungen diese Lipase feststellen konnten, von anderen bestätigt (Simon aus der Abt. Zadek). Pollack z. B. fand bei schweren Lebererkrankungen erhebliche Vermehrung der chininresistenten Lipase, bei 2 Fällen von perniziöser Anämie eine leichte Erhöhung der Werte. Nach seiner Erfahrung ist die Methode ein empfindlicher Indikator für jede Leberfunktionsstörung.

Adler hat den Wasserhaushalt der Leber geprüft und fand bei mit schweren Leberparenchymschädigungen einhergehenden Lebererkrankungen nach Flüssigkeitszufuhr eine verminderte Diurese. Landau und v. Pap bestätigten mit einer modifizierten Methode diese Ergebnisse; die Probe fiel negativ aus beim hämolytischen Ikterus und bei Cholelithiasis. Nach Saxl und Donath ist die Funktion der Wasserhaushaltsregulierung nicht nur an die Leberzelle, sondern in der Hauptsache an die Kupfferschen Sternzellen geknüpft.

Aus der Reihe der Prüfungen der dem Leberparenchym zugeschriebenen „entgiftenden Symptome" seien nur einige aufgezählt, die in die Klinik Eingang gefunden haben, ohne bisher praktisch verwertbare Resultate gehabt zu haben: Kampfer-Glykuronsäure (Steyikal und Grünwald), Äther-Schwefelsäure (Delprat und Whipple), Glykuronsäure (Koch). Allen diesen Methoden liegt eine sehr komplizierte Technik zugrunde.

Zur Feststellung der antikörperbildenden Eigenschaft der Leber sollte die Bestimmung der tripanoziden Substanz im Blutserum dienen. Rosenthal und Nossen fanden einen erheblichen Mangel an dieser Substanz beim Ikterus neonatorum, eine leichte Herabsetzung bei schweren Leberaffektionen, normale Mengen beim hämolytischen Ikterus und bei der perniziösen Anämie.

Von den Farbstoffretentionsmethoden ist die Tetrachlorphenolphthaleinnatriumprobe viel geprüft worden. Die amerikanischen Autoren, die die ersten Versuche damit durchführten, fanden ein verzögertes Ausscheiden des Farbstoffs im Duodenalsaft bei chronisch-infektiösen und Stauungsprozessen der Leber und bei Leberzirrhose. Adler und Schmidt, Schellong und Eisler fanden, daß die Probe nur für das retikulo-endotheliale Zellsystem Bedeutung hat, da die Farbstoffretention durch Fuchsinblockade und Milzentfernung erheblich verlängert werden kann. Auch Bauer und Strasser bestreiten den diagnostischen Wert der Untersuchungen.

Die perorale Verabreichung von Fuchsin (Barock), das bei gesunder Leber mit dem Urin ausgeschieden, bei erkranktem Leberparenchym je nach dem Umfang der Störung retiniert wird, bedarf noch der klinischen Nachprüfung. Lepehne hat die intravenöse Injektion von Indigokarmin empfohlen, das — im Duodenalsaft nachweisbar — bei hämolytischen Erkrankungen in normaler Zeit, bei schweren Leberschädigungen verzögert ausgeschieden wird. Bei der im Prinzip ähnlichen Methylenblauprobe nach Rosenthal und Falkenhausen wird der Farbstoff bei Lebererkrankungen beschleunigt ausgeschieden. Schon leichtere Störungen der Lebertätigkeit bei Stauungen, Infektionskrankheiten, Diabetes, Cholezystopathien ergeben einen positiven Ausfall.

Von dem amerikanischen Forscher S. M. Rosenthal ist als chromodiagnostisches Verfahren die sog. Blutretentionsprobe angegeben worden. Er bestimmte eine Stunde nach intravenöser Injektion von Tetrachlorphenolphthalein die noch im Serum vorhandenen Farbstoffmengen. Bei gesunder Leber ist kein Farbstoff mehr nachweisbar, während bei Leberaffektionen je nach dem Grade und der Ausdehnung der Erkrankung eine entsprechende Menge retiniert wird. Die Methode ist mehrfach nachgeprüft und von zahlreichen Autoren bestätigt worden. Sie fällt bei perniziösen Anämien und bei hämolytischem Ikterus negativ aus. v. Bergmann hat die auf gleichen Prinzipien aufgebaute Bilirubinprobe propagiert und mit ihr brauchbare Resultate auch bei leichteren Schäden des Leberparenchyms erhalten. Die Einführung weiterer Farbstoffe wie Kongorot, Bengalrot u. a. hat keine neuen Gesichtspunkte bei der Chromodiagnostik als Leberfunktionsprüfung gezeitigt. In der Anwendung bei allen Formen hämolytischer Erkrankungen haben diese Methoden versagt.

Die größte Bedeutung können auf Grund sehr zahlreicher Nachprüfungen und großer klinischer Erfahrungen die Feststellungen der *kohlenhydratspaltenden* Funktion der Leber beanspruchen. Grundlage dieser Methode ist die alimentäre Belastung mit einer bestimmten Menge Zucker, die von der gesunden Leber restlos verarbeitet, bei erkranktem Leberparenchym mit dem Urin teilweise ausgeschieden wird.

Die anfangs verwandte Glykose ist seit der Zusammenstellung der damit gewonnenen Ergebnisse durch Stransky im Jahre 1901, der nur in 2% der Fälle einen positiven Ausfall fand, aufgegeben worden.

Die von Strauss angegebene Belastung mit Lävulose hat zu günstigeren Resultaten geführt. Er fand bei Leberparenchymschädigungen in 80% der Fälle

einen positiven Ausfall. Beim hämolytischen Ikterus und bei perniziöser Anämie waren die Ergebnisse der Probe wie bei Lebergesunden (Strauss, Schön, Eppinger). Frey, Wörner und Reiss betonen, daß nur die quantitative Feststellung der mit dem Urin ausgeschiedenen Zuckermenge, die über 0,7% betragen muß, zur Beurteilung des Resultats verwertbar ist.

Bauer gab im Jahre 1906 die alimentäre Belastung mit *Galaktose* als brauchbare Leberfunktionsprüfung an. Er fand, daß nach Einnahme von 40 g Galaktose bei allen Affektionen des Leberparenchyms Galaktosurie auftritt. Seine Angaben wurden durch die experimentellen Untersuchungen von Reiss, Jehn und Roubitschek gestützt, die in eindeutiger Weise zeigten, daß nur bei echten Schädigungen des Leberparenchyms, wie z. B. bei der Phosphorvergiftung, alimentäre Galaktosurie beobachtet wird. Hinsichtlich der quantitativen Auswertung der Probe ist die Ansicht von Wörner und Reiss allgemein durchgedrungen, wonach nur ausgeschiedene Zuckermengen von mehr als 3 g als positives Ergebnis, zwischen 2 und 3 g als zweifelhaft und darunter liegende Werte als negativ zu betrachten sind. Nach den vergleichenden Untersuchungen von Roubitschek ist die Galaktoseprobe viel empfindlicher als die Lävulosebelastung. Positiver Ausfall wurde bei allen echten Parenchymschädigungen der Leber gefunden, negative Resultate bei allen mechanischen und hämolytischen Ikterusformen (Strauss, Schön, Wörner). Lepehne will trotz negativen Ausfalls der Galaktoseprüfung eine Leberparenchymschädigung nicht mit Sicherheit ausschließen können. Aus dem vereinzelt beobachteten Auftreten einer Galaktosurie nach Belastung bei Neurasthenie, Basedow u. ä. (Politzer, Bauer) wurde von diesen Autoren auf eine gewisse Abhängigkeit der Galaktoseverarbeitung vom viszeralen Nervensystem geschlossen.

Ein feinerer Indikator für das Vermögen der Leber, den mit der Nahrung oder als Belastung zugeführten Zucker zu assimilieren, als die Ausscheidung mit dem Urin, ist die Aufstellung der *Glykämiekurve.* Baudouin legte besondere Bedeutung dem hyperglykämischen Quotienten bei, der aus dem Verhältnis des Blutzuckerwerts nach alimentärer Belastung zu dem Nüchternwert errechnet wird. Als Grenzwert nach Verabreichung von 100 g Glykose gab er 1,35 an und sah bei Ikteruskranken eine beträchtliche Erhöhung. Lepehne u. a. lehnen diese Probe nach Glykosebelastung ab, da hierbei zahlreiche extrahepatische Faktoren die Glykämiekurve beeinflussen. Bessere Ergebnisse erhielt Isaac nach Belastung mit Lävulose, die bei Leberkranken eine deutliche Erhöhung des Blutzuckers bewirkte. Zahlreiche Forscher (Tallermann, Williams u. a.) bestätigten diese Resultate. In neueren Arbeiten von Scharpff, Elkeles und Heimann werden positive Werte beim sicheren Fehlen jeder Leberschädigung angegeben. Der Wert der Probe muß als zweifelhaft angesehen werden.

Aus diesen Gründen wurde neuerdings zur Aufstellung der Glykämiekurve hauptsächlich die Belastung mit Galaktose herangezogen. Kahler und Machold sahen bei Lebergesunden nach Einnahme von Galaktose einen Anstieg des Blutzuckers um höchstens 0,03%; wesentlich höhere Werte dagegen bei Stauungsleber, Cholelithiasis und Karzinommetastasen. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten Noah, Kähler, Scherk u. a. Schwach positiver Ausfall ergab sich bei mechanischen Ikterusformen und zirkumskripten Lebererkrankungen. Noah, Elmer und Scheps halten die Galaktos*ämie*probe der Galaktos*urie*feststellung für weit überlegen, während Oppenheimer den entgegengesetzten Standpunkt vertritt. Lepehne gibt über die praktische Verwertbarkeit der Methode noch kein abschließendes Urteil ab.

Kurz erwähnt sei die in letzter Zeit mehrfach angeblich mit günstigen Resultaten mitgeteilte Untersuchung der Laktazidämie als Leberfunktionsprüfung. Bei schweren Parenchymschädigungen der Leber wurde eine erhebliche Vermehrung der Blutmilchsäure gefunden, die als Folge mangelhafter Resynthese der in den Muskeln gebildeten Milchsäure angesehen wurde. Herta Schuhmacher fand auch bei perniziösen Anämien einen positiven Ausfall der Probe. Oppenheimer konnte in keinem Fall von Lebererkrankung eine Vermehrung der Blutmilchsäure feststellen.

Nach Ansicht der meisten Autoren, die sich fast durchweg auf klinische Erfahrungen stützen, ist die Prüfung des Kohlenhydratstoffwechsels das sicherste uns bisher zur Verfügung stehende Test, ob eine Leberschädigung vorliegt. Die Galaktosebelastung hat sich als zuverlässiger als die Lävuloseverabfolgung erwiesen, weil ihre Ausscheidung unabhängig vom Zustand der Nieren erfolgt (Franke). Eine Entscheidung, ob die Ausscheidung im Urin oder die Beobachtung der Blutzuckerveränderungen sicherere Resultate ergibt, ist noch nicht möglich. Nach den klinischen Erfahrungen hat die Aufstellung der Glykämiekurve den Vorzug der größeren Exaktheit und der besseren Vergleichsmöglichkeit.

III.

Im folgenden soll über die Ergebnisse von *Leberfunktionsprüfungen* berichtet werden, die bei Fällen von *perniziöser Anämie* durch alimentäre Belastung mit Galaktose und Feststellung der Blutzuckerkurve und der Galaktosurie vorgenommen wurden. Die Versuchsanordnung war so, daß der Patient nüchtern 40 g Galaktose puriss. in 200 cm^3 Tee erhielt und die getrennt in 2, 6 und 24 Stunden ausgeschiedenen Urinmengen exakt gemessen und polarimetrisch auf Galaktose untersucht wurden. Die Umrechnung des polarimetrischen Wertes auf Galaktose geschieht durch Multiplikation mit 0,7. Galaktosurie bis 2,0 liegt im Bereich der Norm, Werte bis 3 g sind als leicht vermehrt, darüber als sicher pathologisch anzusehen.

Zur Aufstellung der *Blutzuckerkurve* wurde nüchtern, nach ½ Stunde, nach 1 und 2 Stunden die Glykämie nach der Methode von

Bang ermittelt. Die für eine Funktionsstörung der Leber charakteristische Kurve verläuft mit einem erheblichen Anstieg des Blutzuckers und protrahierten Rückkehr zur Norm, die nach 2 Stunden noch nicht wieder erreicht ist. Zweckmäßig ist die auch von uns durchgeführte Errechnung des *glykämischen* Quotienten = Höchstwert der Blutzuckerkurve: Nüchternblutzuckerwert. Pathologisch ist ein Quotient über 1,5.

In Tabelle I sind zum Vergleich die Ergebnisse der Leberfunktionsprüfung mit Galaktose bei einigen Fällen klinisch einwandfreier Leberparenchymschädigungen, die einer größeren Beobachtungsreihe entnommen sind, zusammengefaßt. In keinem Fall hat die Blutzuckerkurve nach 2 Stunden den Ausgangswert erreicht. Der größte glykämische Quotient ist bei einer Hepatitis (Fall 5) zu verzeichnen; hier ist auch die Spanne zwischen Nüchternwert und Endwert des Blutzuckers am deutlichsten. Die Untersuchung bei einer metastatischen Leberkarzinose ergab ebenfalls eine sichere Funktionsstörung (Fall 8). Auf eine geringe Leberparenchymschädigung weisen die unter Nr. 2, 3, 4 und 6 eingetragenen Ergebnisse hin. Die nach v. Bergmann als Folge jeder Erkrankung der Gallenwege restierende „latente" Parenchymschädigung findet in der Glykämiekurve von Fall 6 eine gewisse Bestätigung. Entsprechend bleiben auch nach dem Abklingen eines Okklusionsikterus (Fall 3) die Blutzuckerwerte nach Galaktosebelastung über der Norm. Die Resultate der *Galaktosurie* waren so ungleich und so selten selbst bei einwandfreien Leberschädigungen positiv, daß sie im Rahmen dieser Arbeit, auch bei den Fällen von perniziöser Anämie, nicht berücksichtigt werden sollen.

Tabelle I.

Nr.	Name	Diagnose	Galaktosebelastung	Quotient
1	Johannes M	Hepatitis	0,097; 0,173; 0,187; 0,151	**1,9**
2	Henry H	Leberzirrhose	0,111; 0,16; 0,17; 0,157	**1,5**
3	Katharina M	Okklusionsikterus	0,104; 0,118; 0,14; 0,146	**1,4**
		nach Abklingen	0,102; 0,116; 0,143; 0,118	**1,4**
4	Johannes F	Chron. Alkoholismus (Leberzirrhose ?)	0,099; 0,141; 0,124; 0,116	**1,4**
5	Franz H	Hepatitis	0,082; 0,126; 0,184; 0,158	**2,2**
6	Luise T	Cholelithiasis	0,06; 0,099; 0,082; 0,063	**1,6**
7	Ladislaus Sz	Hepatitis	0,072; 0,066; 0,122; 0,112	**1,69**
8	Willy K	Leberkarzinom	0,104; 0,129; 0,197; 0,187	**1,89**

In Tabelle II sind 27 Untersuchungen der Glykämie nach Galaktosebelastung bei 21 Fällen von perniziöser Anämie vereinigt. Seit

Nr.	Name	Alter i. J.	Datum	Hb.	Eryt. (Mill.)	F.-I.	Gallenfarbstoffe			Galaktosebelastung	
							Urin	Bilirubin i. Ser.		Blutzuckerkurve	Quotient
								dir.R.	indir.R.		
1	Friedrich L	50	14. 3. 30	69	2,8	1,2	Ubg+	neg.	1,25 BE	0,102; 0,106; 0,119; 0,122	1,2
2a	Ludwig M	47	14. 3. 30	60	2,38	1,3	neg.	neg.	1,5 BE	0,103; 0,112; 0,112; 0,099	1,0
2b			28. 4. 30	100	4,5	1,1	neg.	—	—	0,115; 0,10; 0,134; 0,105	1,0
3	Laurenz M	46	12. 3. 30	80	3,41	1,1	neg.	neg.	0,5 BE	0,05; 0,11; 0,12; 0,11	2,4
4a	Pauline L	60	14. 3. 30	86	4,58	0,9	neg.	neg.	0,75 BE	0,11; 0,108; 0,164; 0,104	1,4
4b			23. 8. 31	94	4,42	1,06	neg.	—	—	0,080; 0,082; 0,094; 0,088	1,1
5a	Marie T	51	17. 3. 30	77	4,5	0,85	Ubg +	neg.	0,9 BE	0,11; 0,121; 0,126; 0,11	1,1
5b			1. 4. 31	86	4,49	0,9	—	—	—	0,116; 0,127; 0,121; 0,121	1,0
6a	Aloys K	55	14. 4. 30	90	3,86	1,1	neg.	—	—	0,12; 0,154; 0,143; 0,12	1,2
6b			7. 3. 31	105	4,0	1,3	neg.	neg.	0,65 BE	0,068; 0,076; 0,088; 0,092	1,3
6c			10. 4. 31	71	3,53	1,0	neg.	—	—	0,090; 0,121; 0,162; 0,088	1,8
7a	Paul M	43	2. 8. 30	50	1,84	1,3	neg.	neg.	0,75 BE	0,071; 0,093; 0,143; 0,088	2,0
7b			2. 6. 31	105	4,0	1,3	Ubg + Urob +	—	—	0,09; 0,099; 0,135; 0,10	1,5
8	Gustav D	62	30. 4. 31	88	3,8	1,3	neg.	neg.	1,25 BE	0,124; 0,130; 0,172; 0,160	1,3
9	Magdalene D	75	10. 4. 31	65	3,43	0,9	neg.	—	—	0,99; 0,094; 0,105; 0,11	1,1
10	Anna K	63	8. 4. 31	49	1,89	1,3	neg.	neg.	1,25 BE	0,088; 0,135; 0,162; 0,132	1,8
11	Hermann B	49	21. 3. 30	93	3,38	1,4	neg.	—	—	0,113; 0,14; 0,133; 0,199	1,2
12	Klara S	61	18. 3. 30	57	2,5	1,1	neg.	neg.	0,75 BE	0,094; 0,11; 0,122; 0,116	1,29
13	Klara L	70	28. 4. 31	69	2,7	1,2	neg.	neg.	2,25 BE	0,070; 0,108; 0,146; 0,100	2,0
14	Daniel Z	60	6. 3. 31	98	4,8	1,09	neg.	—	—	0,066; 0,066; 0,082; 0,09	1,3
15	Berta W	60	8. 11. 30	89	4,8	0,9	neg.	—	—	0,088; 0,108; 0,11; 0,082	1,2
16	Anna Ko	50	19. 4. 30	55	2,27	1,2	neg.	neg.	1,5 BE	0,083; 0,083; 0,107; 0,083	1,2
17	Martha N	55	14. 8. 31	38	1,59	1,2	Ubg + Urob +	neg.	1,75 BE	0,094; 0,12; 0,099; 0,082	1,2
18	Klara P	65	13. 8. 31	61	3,03	1,0	Ubg+	neg.	2,0 BE	0,104; 0,11; 0,138; 0,116	1,2
19	August P	53	16. 9. 31	76	3,88	1,0	neg.	neg.	1,0 BE	0,074; 0,086; 0,112; 0,096	1,5
20	Johanna L	63	2. 10. 31	61	3,11	0,99	neg.	neg.	1,5 BE	0,083; 0,083; 0,094; 0,094	1,1
21	Alma G	46	11. 12. 31	48	2,14	1,1	Ubg+	neg.	1,25 BE	0,108; 0,138; 0,138; 0,110	1,2

der Einführung der Leberdiät kommen, im Gegensatz zu früheren Jahren, schwere Vollstadien der Erkrankung nur noch selten in klinische Beobachtung, so daß diese Fälle mit extrem niedrigen Blutwerten in unserer Aufstellung fehlen. Durch mehrfache Analyse desselben Falles in verschiedenen Stadien, auf deren notwendige Berücksichtigung vor allem Zadek hingewiesen hat, wurde der Versuch gemacht, Unterschiede auch hinsichtlich der Leberfunktion aufzuzeigen.

In einer Reihe von Fällen ergab sich eine sichere Erhöhung des glykämischen Quotienten und gleichzeitig ein protrahiertes Absinken der ansteigenden Blutzuckerwerte zur Ausgangszahl. Eine Gesetzmäßigkeit dieses Befundes im Sinne einer Übereinstimmung mit dem Grad der Anämie oder der Intensität der Hämolyse besteht nicht. Ein sicher pathologischer Ausfall der Funktionsprüfung (Fall 3, 6, 7a, 10 und 13) zeigt sich — mit einer Ausnahme — bei relativ niedrigen Werten für Hämoglobin und Erythrozyten, also im (wenn auch nicht sehr ausgeprägten) Vollstadium der Erkrankung. Bemerkenswert ist der deutliche Rückgang des Quotienten nach Eintritt der Remission in Fall 7. Daraus ließe sich der Schluß auf die Möglichkeit einer *vorübergehenden* Störung (reversible Schädigung) des Zuckerstoffwechsels der Leber beim Morbus Biermer ziehen, zumal zwei um 1 Jahr auseinanderliegende Untersuchungen bei derselben Patientin im gleichen Stadium die Konstanz des Quotienten erweisen (Fall 5).

Drei Vergleichsuntersuchungen bei einem Kranken in absoluter Remission ergeben zweimal bei annähernd unveränderten Blutwerten fast übereinstimmende normale glykämische Quotienten, beim Absinken der Zahlen — im beginnenden Rezidiv — einen deutlichen Anstieg auf 1,8 (Fall 6). Auch diese Beobachtung spricht für eine temporäre Schädigung der Leberfunktion hinsichtlich der Zuckertolerierung bei der perniziösen Anämie. Eine gewisse Einschränkung erfahren die gewonnenen Resultate durch die Untersuchungen von F. Sternberg, der bei Kranken mit Morbus Biermer erhöhte Toleranz nach Zuckerbelastung fand.

Neuere Arbeiten von Hétenyi, der die verschiedenen Leberfunktionsprüfungen bei perniziösen Anämien durchführte, kommen zu den gleichen Schlußfolgerungen, wie sie aus unseren Untersuchungen gezogen werden müssen.

Nach seiner Auffassung kennzeichnet die Hyperbilirubinämie, die als Ausdruck der hämolytischen Vorgänge neben der vermehrten Gallenfarbstoffausscheidung in Urin und Stuhl nie fehlt, eine Insuffizienz der Leber. Ursache dieser „spezifischen" Leberschädigung ist die erhöhte Inanspruchnahme der Leberzellen infolge der Mehrproduktion von Galle (Pleiochromie), der sie nicht gewachsen sind. Anatomische Grundlage ist die oft gefundene parenchymatöse Verfettung.

Gestört ist bei der perniziösen Anämie die galleausscheidende Funktion der Leber. Die Prüfung der Leberfunktion durch Zuckerzufuhr ergab fast stets negative Resultate (Hétenyi). Gelegentlich zeigte die Prüfung der Albuminocholie (Strisower) eine Störung an.

Nach Hétenyi ist die Leber das für Verlauf und Prognose der perniziösen Anämie vielleicht wichtigste Organ; die Feststellung ihrer Funktionsfähigkeit ist bedeutsam für die Vornahme und Bewertung therapeutischer Maßnahmen; der Grad ihrer Schädigung bestimmt den Ablauf der Erkrankung.

Diese Ansicht steht nicht in Widerspruch zu den von Zadek und seinen Mitarbeitern wiederholt mitgeteilten, aus klinischen Beobachtungen und exakten hämatologischen Feststellungen abgeleiteten Kriterien des Krankheitsgeschehens, wie Intensität der Hämolyse u. a. Sie legt vielmehr die Notwendigkeit nahe, die sicher entscheidende Rolle, die der Leber in Pathogenese und Klinik der perniziösen Anämie zukommt, durch eine zuverlässige Prüfung ihrer Funktionen zu stützen.

Die vorstehende Arbeit stellt den Versuch dar, unter Anwendung der klinisch brauchbarsten Funktionsprüfung die Frage: ob bei der perniziösen Anämie eine Schädigung des Leberparenchyms bestehe und ihr Umfang zu ermitteln sei, zu beantworten; die *Ergebnisse* lassen sich *dahin zusammenfassen*, daß wir bisher nur Einblick in *Partialfunktionen* nehmen können, deren Störungen keine sicheren Schlüsse erlauben, weil wir ihre Abhängigkeiten untereinander und von äußeren Einflüssen nicht kennen. *Die alle Funktionen der Leber widerspiegelnde Prüfungsmethode steht uns noch nicht zu Verfügung.* Bis zu ihrer Auffindung müssen wir uns auf die Feststellung wichtiger Teilstörungen beschränken und die Annahme einer Leberparenchymschädigung bei der perniziösen Anämie als Arbeitshypothese gelten lassen.

Literatur.

1. Autor, Dtsch. med. Wschr. 1923, Nr. 3.
2. Askanazy, Handb. v. Henke-Lubarsch I.
3. Adler, Klin. Wschr. 1923, Nr. 51; Dtsch. Arch. klin. Med. 137, 309; 154, 238; 155, 334.
4. Adler und Sachs, Z. ges. exp. Med. Bd. 31 (1923).
5. Abrami und Jancovesco, Presse méd. 1923, S. 893.
6. Brugsch und Retzlaff, Z. exp. Pathol. Bd. 11 (1912).
7. Bauer, Dtsch. med. Wschr. 1921, Nr. 50.
8. Barok, Med. Klin. 1927, Nr. 51.
9. Bauer und Strasser, Med. Klin. 1928, Nr. 16.
10. Baudouin, Thèse de Paris 1908.
11. v. Bergmann, Dtsch. med. Wschr. 1931, Nr. 47.
12. Charnas, Z. klin. Med. 149, Nr. 72.
13. Cohnheim, Virch. Arch. Bd. 68.
14. Diebold, Med. Welt 1930, Nr. 18.
15. Delprat und Whipple, Journ. of biol. chem. 1927, Nr. 8.
16. Eppinger, Hepato-lienale Erkrank. 1920.
17. Elkeles und Heimann, Klin. Wschr. 1928, Nr. 18.
18. Elmer und Scheps, Klin. Wschr. 1928, Nr. 23.

19. Faust und Talquist, Arch. exp. Path. u. Pharm. Bd. 57.
20. Frerichs, Klinik d. Leberkrankh. 1858.
21. Frey, Z. klin. Med. Bd. 72 (1911).
22. Franke, Klin. Wschr. 1926, Nr. 1.
23. Gottschalk, Z. ges. exp. Med. 1922, Nr. 26.
24. Hunter, Lancet 1888.
25. Hetényi, Wien. klin. Wschr. 1924, Nr. 44; Z. klin. Med. 1922, Nr. 95.
26. Isaac, Erg. d. inn. Med. 1925, Nr. 27; Berl. klin. Wschr. 1913, Nr. 25; Med. Klin. 1920, Nr. 47.
27. Kahler und Machold, Wien. klin. Wschr. 1922, Nr. 18.
28. Lucksch, Med. Welt 1925.
29. Loewenberg, Med. Klin. 1926, Nr. 8.
30. Licht, Zbl. Bakter. 115.
31. Lubarsch, Handb. d. spez. Path.
32. Lepehne, Erg. d. inn. Med. 1920; Die Leberfunktionsprüfung 1929.
33. Loewenstein, Z. klin. Med. 1926.
34. Landau und Pap, Klin. Wschr. 1923, Nr. 30.
35. Mendershausen, Klin. Wschr. 1925, Nr. 44.
36. Morawitz, Handb. f. inn. Med. v. Bergmann-Staehelin, Bd. 4.
37. Martius, Med. Klin. 1904.
38. Münzer, Arch. exp. Path. u. Pharm. 1894, Nr. 33.
39. Naegeli, Lehrbuch d. Blutkrankh. 1931.
40. Nonnenbruch, Mitt. a. d. Grenzgeb. 1919, Nr. 31.
41. Noah, Klin. Wschr. 1927, Nr. 10.
42. Oppenheimer, Z. klin. Med. 1928, Nr. 107.
43. Pick, Arch. exp. Path. u. Pharm. 1893, Nr. 32.
44. Pollack, Acta med. scand. Suppl. 1928.
45. Politzer, Wien. klin. Wschr. 1912, Nr. 30.
46. Richter, Berl. klin. Wschr. 1896, Nr. 21.
47. Rona, Petow und Schreiber, Klin. Wschr. 1922, Nr. 48; 1923, Nr. 27.
48. Rosenthal, Dtsch. Arch. klin. Med. 1920, S. 132.
49. Rosenthal und Falkenhausen, Berl. klin. Wschr. 1921, Nr. 44; Klin. Wschr. 1922, Nr. 17.
50. Reiss und Jehn, Dtsch. Arch. klin. Med. 1912, S. 108.
51. Roubitschek, Dtsch. Arch. klin. Med. Bd. 108, S. 225 (1912).
52. Rosenthal und Nossen, Berl. klin. Wschr. 1921, Nr. 37.
53. Schaumann, Dtsch. med. Wschr. 1910, Nr. 26.
54. Seyderhelm, Erg. d. inn. Med. 1922.
55. Sonnenfeld, Med. Klin. 1922, Nr. 44; Klin. Wschr. 1923, Nr. 46; Z. klin. Med. 1924, S. 100.
56. Sakheim, Folia Haemat. Bd. 27, H. 3.
57. Saxl und Donath, Klin. Wschr. 1924, Nr. 31.
58. Steiskal und Grünwald, Wien. klin. Wschr. 1909, Nr. 30.
59. Schellong und Eisler, Z. ges. exp. Med. Bd. 58 (1928).
60. Scharpf, Z. ges. exp. Med. Bd. 43 (1924).
61. Strauss, Dtsch. med. Wschr. 1913, Nr. 37; Berl. klin. Wschr. 1913, Nr. 32.
62. Scherk, Z. ärztl. Fortbild. 1931, H. 6.
63. Schuhmacher, Klin. Wschr. 1926, Nr. 12.
64. Strisower, Wien. Arch. klin. Med. Bd. 3, S. 153.
65. Simon, Klin. Wschr. 1925, Nr. 48.
66. Talquist, Z. klin. Med. 61.
67. Widal, Presse méd. 1920, S. 893.
68. Wörner, Klin. Wschr. 1923, S. 208.
69. Wörner und Reiss, Dtsch. med. Wschr. 1914, Nr. 18.
70. Williams, Lancet 1927.
71. Zadek, Z. klin. Med. 1926, Bd. 103, H. 5/6 (Literatur); Klin. Wschr. 1917, Nr. 53; Münch. med. Wschr. 1924, Nr. 28; 1921, Nr. 42; Dtsch. med. Wschr. 1922, Nr. 9; Z. klin. Med. Bd. 95, H. 1/3 (1922); Klin. Wschr. 1924, Nr. 33; Schweiz. med. Wschr. 1921, Nr. 47.

Lebenslauf.

Ich bin geboren am 16. Juli 1906 in Posen. Vom Herbst 1912 bis zum Sommer 1915 besuchte ich die Volksschule in Wien, von 1915 bis 1925 die Fürstin-Bismarckschule in Charlottenburg mit anschließender realgymnasialer Studienanstalt; dort bestand ich am 23. September 1925 die Reifeprüfung. Das vorklinische Studium absolvierte ich von 1925 bis 1927 in Berlin. Hier legte ich im November 1927 die ärztliche Vorprüfung ab. Die klinischen Semester hörte ich in Berlin, mit Ausnahme des Sommersemesters 1928, wo ich in Wien immatrikuliert war. Das Staatsexamen beendete ich in Berlin am 28. Januar 1931. Als Medizinalpraktikantin war ich an den inneren Abteilungen der Städt. Krankenhäuser Neukölln und Britz in Berlin tätig. Die Approbation erhielt ich am 2. Februar 1932.

Für die Überlassung des Themas und des Krankenmaterials bin ich dem Chefarzt der II. inneren Abteilung des Städt. Krankenhauses Neukölln, Herrn Oberarzt Dr. Zadek, zu großem Dank verpflichtet.